Aus dem pathologischen Institute zu Breslau.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Ponfick.)

Ein Beitrag

zum

Melanom der Nebenniere.

Inaugural-Dissertation

der hohen medizinischen Fakultät der kgl. Universität Breslau zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie

vorgelegt von

Johannes Schmidt
aus Schwedt.

Wiesbaden.
Verlag von J. F. Bergmann.
1911.

Aus dem pathologischen Institute zu Breslau.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Ponfick.)

Ein Beitrag

zum

Melanom der Nebenniere.

Inaugural-Dissertation

der hohen medizinischen Fakultät der kgl. Universität Breslau zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie

vorgelegt von

Johannes Schmidt

aus Schwedt.

ACAD. MED. RAT. BIBL.

Wiesbaden.

Verlag von J. F. Bergmann.

1911.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Professor Dr. Ponfick.

Buchdruckerei Carl Ritter, G. m. b. H, Wiesbaden.

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543112_0052

Von jeher ist die Frage nach der Herkunft der melanotischen Geschwülste und der Entstehung ihres Pigmentes ein Gegenstand lebhafter Erörterung gewesen. Wenn ich nun in der vorliegenden Arbeit versuchen will, von einem am 7. IV. 1910 im pathologischen Institut zu Breslau zur Obduktion gelangten Fall von Melanosarkoma universale den Nachweis zu führen, dass es seinen Ausgang von den Nebennieren genommen hat, so geschieht das mit Rücksicht darauf, dass trotz der ziemlich beträchtlichen Zahl von Melanomen in der Literatur nur wenige als von den Nebennieren ausgehend beschrieben worden sind. Wie weit diese Fälle zu Recht bestehen, werden wir weiter unten noch sehen.

In erster Linie sind es die normalerweise Pigment führenden Teile der Haut und des Auges, die man als Ursache der Melanome verantwortlich gemacht hat. So konnte Eiselt feststellen, dass von 104 melanotischen Geschwülsten 47 mal, Just von 112 Fällen 26 mal das Auge primär erkrankt war.

Während man heute allgemein unter »Melanom« oder »Chromatophorom« pigmenthaltige Geschwülste von bösartigem Charakter versteht, unterschied man früher streng zwischen »Melanokarzinom« und »Melanosarkom«. Ursprünglich wurde jede melanotische Geschwulst für ein Karzinom gehalten. Schon von Ficus Hildanus wird ein Fall von Melanose als »Ficus cancrosus in oculi dextri orbita« beschrieben. Im Anfang des vorigen Jahrhunderts wurden diese eigenartigen Geschwülste noch als Markschwämme angesprochen und die Veterinäre wollten in ihnen nur Hämorrhoiden sehen.

Durch Aufstellung des Begriffes der »Melanose« suchte Laënnec Ordnung in diesem Wirrwarr von Namen und Anschauungen zu

schaffen. Allein dadurch, dass er alle schwarzen Zustände des Körpers, darunter verstanden wissen wollte, ging er wieder zu weit; auch liess er das Bösartige dieser Geschwülste gänzlich ausser Acht. In Deutschland hielt man zu dieser Zeit immer noch an dem Begriff der Markschwämme fest, bis Joh. Müller sie mit dem Namen des »Carzinoma melanodes« in das Gebiet der Krebse verwies. Wenn wir auch Strohmeyer später den Namen »Melanosarkom« verdanken, der sich nach ihm allgemein eingebürgert hat, so ist es doch erst Virchow, dem Altmeister der Pathologie, gelungen, einige Klarheit auf diesem Gebiete zu schaffen.

Er teilt die melanotischen Geschwülste in 3 Gruppen:

I. einfache Melanome,
II. Melanosarkome,
III. Melanokarzinome.

Er selbst hält aber diese Einteilung nur für eine theoretische, indem er Übergänge von einer Gruppe zur anderen nicht für ausgeschlossen hält. »Natürlich ist die Frage der Bösartigkeit in keiner Weise abgeurteilt; im Gegenteil ich gestehe zu, dass die Melanosarkome als solche sehr bösartig sein, ja dass sie sogar metaplastisch in Krebse übergehen können, aber nicht schliesse ich daraus, dass sie Krebse sind«. Mit diesen Worten dokumentiert er, dass damals das Karzinom als das »Raubtier« unter den Geschwülsten galt, während wir heute wissen, dass sich Sarkom und Karzinom in ihrer Bösartigkeit einander nichts nachgeben.

Ribbert will dann diesen Unterschied, ob Karzinom oder Sarkom überhaupt aufgehoben wissen und spricht die melanotischen Geschwülste als Krankheit sui generis an. Wie die Chondrome durch Proliferation von Knorpelzellen, Karzinome durch Vermehrung von Epithelien, Endotheliome durch Wucherung der Endothelien etc. entstehen, so gehen nach seiner Ansicht die melanotischen Geschwülste aus einer bestimmten Zellart hervor, der er die gleiche Eigenschaft zuschreibt, wie den Chromatophoren anderer Wirbeltiere. Er plädiert daher für den Namen »Chromatophorom« oder »Melanom«, wobei er ganz dahingestellt sein lässt, ob es ein Karzinom oder Sarkom ist.

Ausschlaggebend für die Frage, ob Karzinom, ob Sarkom kann nur sein, ob man die Pigmentzellen, aus denen sich diese Geschwülste aufbauen, als Abkömmlinge der Hautepithelien ansieht, wie die einen es tun, in diesem Falle müsste man sie zu den Karzinomen rechnen, oder aber die spezifischen Elemente von den Chromatophoren ableitet,

was die Bezeichnung »Melanosarkom« rechtfertigen würde, da die Chromatophoren entwicklungsgeschichtlich sich vom mittleren Keimblatt herleiten lassen. Wie dem auch sei, das Charakteristische für diese Geschwülste ist und bleibt der Pigmentgehalt und ihre Bösartigkeit. Wenn man diese beiden Begriffe immer mit dem Ausdruck »Chromatophorom« oder »Melanom« verbindet, so dürfte dieser wohl die kürzeste und klarste Bezeichnung abgeben.

Was nun die Frage der Entstehung der Melanome anlangt, so können wir wohl annehmen, dass es sich lediglich um eine Proliferation von Pigmentzellen handelt. Wie das Pigment in die Zellen gelangt, diese Frage ist auch heute noch nicht einwandfrei zu beantworten. Gewiss finden in vielen derartigen Geschwülsten infolge ihres Reichtumes an Blutgefässen häufig Blutungen statt, sei es durch Diapedese oder durch Stauung oder durch vasomotorische Störungen. Die hämorrhagische Infarzierung, die hieraus entspringt, kann dann wohl Anlass zu Pigmentbildung geben, ebenso wie auch in Teleangiektasien Blutkörperchen von den Zellen aufgenommen werden, die durch eine spätere Metamorphose zu Pigment werden. Indessen ist dieses Pigment doch streng zu scheiden von dem Pigment der Melanomzellen, wie das Virchow als »autochthones« bezeichnet.

Vossius und Walter standen auf dem Standpunkt, dass die Pigmentierung der melanotischen Geschwülste sich allein aus dem Blutfarbstoffe herleiten lasse, indem sie sie für Derivate von diesem hielten. Virchow hält es für höchst unwahrscheinlich, dass das gewöhnliche Pigment der melanotischen Geschwülste allein aus Blutextravasaten hervorgehen soll: »Wir wissen nicht, ob er (der Blutfarbstoff) durch metabolische Zelltätigkeit selbst entsteht oder aus den Säften des Körpers aufgenommen und abgelagert wird.«

Schon vor ihnen hatte Brechet aus seinen chemischen Analysen geschlossen, dass es verändertes Blut sei; Heusinger hatte es sogar mit der »atra bilis« der Alten identifiziert.

Sie waren eben der Ansicht, dass die melanotischen Geschwülste nichts anderes seien, als ein Depositum von verändertem Blutrot. Wollten sie auf diesem Standpunkte beharren, so mussten sie konsequenterweise auch das Vorkommen von Gefässen in den Geschwülsten unbedingt leugnen. Mit dem unbezweifelbaren Nachweis von Gefässen und der Zusammensetzung der fraglichen Herde aus Zellen fiel diese Hypothese in sich zusammen.

Obwohl manche Häminderivate eine grosse sowohl chemische wie morphologische Ähnlichkeit mit dem Pigment der Melanome haben,

dürfte es doch zu weit gegangen sein, letzteres allein aus dem ersteren hervorgehen zu lassen.

Zuerst ist von Fuchs nachgewiesen worden, dass das Pigment der Aderhautmelanosen von dem physiologischen Pigment der Aderhaut stammt, also autochthones Pigment ist. Und dies dürfte wohl für alle echten melanotischen Geschwülste zutreffen, da sie doch nur dort beobachtet werden, wo sich auch unter normalen Verhältnissen Pigment vorfindet.

Als unterstützendes Moment könnte man hier vielleicht noch den Satz Ribberts anführen, dass das Wachstum der melanotischen Geschwülste nur durch die Proliferation ihrer eigenen Elemente stattfindet, nicht aber dadurch, dass Zellen aus der Umgebung mit in den Bereich der Geschwulst einbezogen und zu Pigmentzellen umgewandelt würden.

Der Begriff der Dyskrasie, der zur Erklärung der Melanosen eine Zeit lang nahe zu liegen schien, ist natürlich ebenfalls herangezogen aber als der Vergangenheit angehörig verlassen worden.

Wie wir oben gesehen haben, sind wir mit Virchow und Ribbert geneigt, die Entstehung des Pigmentes einer spezifischen Zelltätigkeit zuzuschreiben. Allein es gibt auch einige Beobachtungen speziell aus der Tierwelt, die sich kaum mit diesen Anschauungen in Einklang bringen lassen. So wurde zuerst von französischen Tierärzten festgestellt, dass unter den Pferden speziell die Schimmel prädisponiert zu Melanosen sind und unter diesen wieder die schwarz geborenen, die erst nach einiger Zeit ihr weisses Haarkleid bekamen.

Sie erfuhren auch von Arabern, dass solche Pferde eine eigentümlich wellige, krause Beschaffenheit der Haare in Schwanz und Mähne haben, wobei die Haare trocken und brüchig sind, sich leicht ausreissen lassen und ihren früheren Glanz und Geschmeidigkeit verlieren. Unter diesen Umständen erscheint der Schluss ganz naheliegend, den Haycock zuerst ausgesprochen hat, dass der Pigmentdefekt der Haare in ursächlichem Zusammenhang mit dem Pigmentexzesse der Geschwülste stehe, vielleicht das Pigment der Geschwülste eine metastatische Ablagerung des Haarpigmentes oder nach Trousseau und Leblanc eine Folge der gehinderten Ausscheidung des Blutfarbstoffes aus dem Blute sei.

Beim Menschen ist bisher ein Fall beobachtet worden, bei dem sich ähnliche Verhältnisse ergeben haben: Nach Entfernung einer nicht kongenitalen Teleangiektasie am Nabel eines 45-jährigen Mannes trat in kurzer Zeit an der Narbe eine melanotische Geschwulst auf. Diese

wurde exstirpiert. Bald darauf eine neue melanotische Geschwulst in der Leistengegend, die gleichfalls operativ beseitigt wurde. Darauf neue Knotenbildung um die Narbe am Nabel und im Bauche mit Exitus letalis. Während dieser Zeit wurden die schwarzbraunen Haare des Patienten fleckweise am Kopf und an anderen Teilen weiss, die Haare der Augenlider, der Brauen, der Scham etc. wechselten innerhalb eines Jahres vollkommen ihre Farbe.

Später haben sich dann mit der Herkunft des Pigmentes die Chemiker befasst. Allein ich glaube, man kann sagen insofern mit negativem Erfolge, als das Streben dahin ging, Eisen in dem Pigment nachzuweisen, was ihnen zum Teil auch gelungen ist; aber ob das nicht als im Bereich der natürlichen Fehlerquellen liegend zu erachten sei, möchte ich dahingestellt sein lassen. Denn es bleibt fraglich sicher zu stellen, ob das gefundene Eisen dem Pigment angehörte, oder etwaigen Beimischungen, wie diese bei der Entnahme der zu untersuchenden Masse etwa aus dem Inhalte von Blutgefässen oder aus kleinen Hämorrhagien hineingeraten sein möchten.

In neuerer Zeit ist man wieder von der hämatogenen Theorie abgekommen und hat sich mehr der schon von Virchow angedeuteten Ansicht zugewandt, dass das Pigment durch metabolische Zelltätigkeit entstehe. Iross glaubt nachgewiesen zu haben, dass Pigment in Zellen gebildet werden könne, ohne dass Hämoglobin dabei eine Rolle spiele.

Nachdem dann auf den eigentümlichen Zusammenhang zwischen Morbus Addisonii und einer Affektion der Nebennieren hingewiesen war, suchte man die Letztere zur Lösung der Pigmentfrage in melanotischen Geschwülsten heranzuziehen. Lubarsch stellt auf Grund seiner eingehenden Untersuchungen folgende Hypothese auf über die Funktion der Nebennieren, die auch geeignet ist, ein Streiflicht auf das melanotische Pigment zu werfen. »Die Nebennierenzellen wandeln die ihnen mit dem Blut und Saftstrome zugeführten Stoffe zu einer eigentümlichen in der Glykogenbildung ihren Höhepunkt erreichenden Eiweissmodifikation um, wodurch aus dem Körper Material ausgeschaltet wird, welches an anderen Stellen (Haut — Schleimhäute) zur Pigmentbildung benutzt werden könnte und für den Organismus schädliche Wirkungen besitzt.« Er stützt diese Hypothese einmal auf das Verhältnis der Nebennieren zur Bronzekrankheit und zweitens darauf, dass es ihm nicht geglückt ist, in melanotischen Geschwülsten Glykogen nachzuweisen, was um so auffälliger ist, als gerade die Melanosarkome von embryonalen Zellen ihren Ursprung nehmen und diese doch besonders

reichlich Glykogen enthalten. Auch sonst findet man das Zusammentreffen von Pigment und Glykogen nirgends erwähnt.

Nachdem einmal die Nebenniere zur Aufklärung dieser interessanten Frage herangezogen war, ist dies Organ auch für die weiteren Untersuchungen auf diesem Gebiete im Auge behalten worden, wenn man es auch in ganz anderer Weise für diesen Vorgang verantwortlich machte.

Durch die grundlegenden Untersuchungen von G. Bertrand und Bourquelot ist nachgewiesen worden, dass das Adrenalin (Methylaminazetobrenzkatechin) zu den im Organismus normalerweise vorkommenden aromatischen Hydroxylverbindungen gehört, deren oxydative Umwandlung durch Enzyme in schwarze Farbstoffe möglich ist.

O. von Fürth glaubt die Entstehung des melanotischen Pigmentes aus dem Zusammenwirken zweier Enzyme herleiten zu können, einer Tyrosinase und eines autolytischen Fermentes, durch dessen vitale eiweissspaltende Tätigkeit Tyrosin entstünde, das dann durch die Oxydase zu Melanin oxydiert werde. Da nun Tyrosin, p-Oxyphenyläthylamin und Adrenalin zu einander in gewissem Zusammenhange stehen — W. L. Halle glaubt sogar, dass Adrenalin im tierischen Organismus über p-Oxyphenyläthylamin aus Tyrosin entstehen könne — so lag der Schluss ganz nahe mit Hilfe von Fermenten bestimmter Art und Adrenalin ein dem Melanin analoges Pigment entstehen zu lassen.

Neuberg ist es auch in der Tat gelungen, aus dem Melanomsaft eines primär von der Nebenniere ausgehenden Melanosarkoms einen Extrakt herzustellen, der mit Adrenalin — besser noch mit dem basischen Epirenan — eine schwarzbraune Färbung gab, die sich nach einigem Stehen zu einem flockigen Niederschlag verdichtete. Eine ähnliche Braunfärbung trat zwar auch bei Zusatz einer Lösung von p-Oxyphenyläthylamin auf, aber kein Niederschlag. Durch kurzes Erwärmen des Extraktes auf 100° verlor er diese Eigenschaft, die man wohl mit Sicherheit auf die Wirkung von Fermenten beziehen kann. Indessen wagt Neuberg diese Frage noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden, denn er schliesst seine Untersuchungen mit der Frage: Steht das Oxydationsferment der Melanommetastasen zu der Pigmentbildung in vivo in Zusammenhang? Bei einem Melanom, das vom Auge seinen Ausgang nahm, konnte er kein wirksames Enzym nachweisen.

Jäger glaubt indessen auf Grund seiner Studien in der Veterinärpathologie diese Frage in bejahendem Sinne beantworten zu können. Er hält die Melaninbildung für einen oxydativen Umwandlungsprozess.

»Der Melaninfarbstoff ist ein aus spezifischer enzymatischer Wirkung hervorgegangenes Oxydationsprodukt des Suprarenins. Das melanogene Ferment gewinnt den Charakter eines Oxydationsfermentes, einer Oxydase«. Ob sich seine Ansicht voll und ganz auf die menschliche Pathologie wird übertragen lassen, muss abgewartet werden, da Jäger — wie er selbst angibt — seine vergleichenden Studien über diesen Gegenstand in der Veterinärpathologie und Humanpathologie noch nicht abgeschlossen hat. Zum anderen muss es doch stutzig machen, dass Neuberg nur von einem Melanom, das von der Nebenniere ausging, ein Ferment hat nachweisen können, während es ihm von einem anderen, das seinen Ausgang vom Auge nahm, nicht gelang, ein Widerspruch, den Jäger allerdings zu Gunsten seiner Anschauungen in Fehlern suchen will, die bei der Herstellung des Extraktes gemacht worden seien.

Wie dem auch sei, bisher lässt die Frage nach der Entstehung des Pigmentes in den melanotischen Geschwülsten noch keine eindeutige Beantwortung zu, wenn man ihr auch ein bedeutendes Stück näher gekommen zu sein scheint. Jedenfalls besteht die Ansicht Ribberts noch zu Recht, wonach Melanome nur aus Geweben hervorgehen können, die physiologischerweise schon Pigment enthalten, somit auch das Pigment der Geschwülste aus einer spezifischen Tätigkeit der Zellen hervorgeht.

Für diese Ansicht scheint in der Tat auch das Vorkommen der melanotischen Geschwülste zu sprechen. Wenngleich melanotische Knoten an Stellen beschrieben worden sind, die normalerweise kein Pigment enthalten, so geht daraus keineswegs immer einwandfrei hervor, dass nicht doch an dieser Stelle ein Pigmentnävus vorhanden gewesen sei oder dass überhaupt eine primäre Geschwulst vorgelegen habe. Schliesslich bliebe auch noch die Möglichkeit offen, dass das Pigment der geschilderten Geschwülste lediglich aus verändertem Blutfarbstoff bestände, sie also nicht zu den echten melanotischen Geschwülsten zu rechnen seien. Auch Virchow bestätigt dies, wenn er sich über den primären Sitz melanotischer Geschwülste folgendermassen äussert: »Die Muttergeschwulst entsteht fast immer an einem farbigen Boden, am häufigsten an der Chorioidea oculi oder der Haut, manchmal an der Nebenniere oder den Samenbläschen«.

Bisher wird das Hauptkontingent der in der Literatur vorhandenen Fälle, wie wir gesehen haben, von den Pigmentnävis der Haut und den pigmentierten Gebilden des Auges gestellt. Nur vereinzelt sind als Ursprungsstätten dieser bösartigen Geschwülste auch gewisse innere Organe angeschuldigt worden. Von diesen lässt es sich jedoch nicht

immer mit Sicherheit feststellen, ob es in Wirklichkeit nicht etwa Geschwülste anderen Charakters seien, die ihre dunkle Farbe lediglich zufälligen Einsprengungen verdankten, wie sie von irgend welchen Extravasationen abzuleiten sind. Anderenfalls haben sich doch noch irgendwo in der Haut oder der Orbita primäre Knoten gefunden. Selbst Borst behauptet in seiner Geschwulstlehre noch: »Von anderen Organen als von der Haut und dem Auge gehen primäre Melanosarkome wahrscheinlich nicht aus; die diesbezüglich positiven Mitteilungen sind nicht ganz stichhaltig.«

Nach der Virchow'schen Annahme, dass die Melanome zum grossen Teile nichts weiter als pigmentierte Medullarsarkome sind, könnte man ja auch deren Vorkommen an nicht pigmentierten Stellen zu rechtfertigen suchen. Indessen die Stütze, die Virchow für seine Annahme bringt, dass nämlich die Melanosarkome an manchen Stellen Pigment enthalten, an anderen pigmentfrei sind, scheint mir doch wenig stichhaltig zu sein. Eigentlich steht das zu einander in einem gewissen inneren Widerspruche. Denn woher sollen die Zellen das Pigment nehmen? Etwa aus dem Blute? Dann würden es ja, seiner Meinung nach, keine echten Melanome mehr sein. Ich möchte diese Erscheinung vielmehr als Ausdruck verschiedener Stadien der Entwicklung hingestellt wissen, indem einige Zellen schon reichlich Pigment gebildet und sich damit beladen haben, während die anderen darin noch weniger weit fortgeschritten sind. So dürfte es sich auch erklären, dass man in ein und derselben Geschwulst alle Übergänge von der ungefärbten Zelle bis zur tiefdunklen mit Pigment überreich beladenen Zelle hat.

Nur von den Nebennieren ist in letzterer Zeit mit grösserer Bestimmtheit nachgewiesen worden, dass sie zum Ausgangspunkt von Melanomen werden können. Und zwar gelang das dadurch, dass zu den bisherigen makroskopischen und mikroskopischen Merkmalen auch noch chemische und biologische getreten sind.

An dieser Stelle sei sogleich des sogenannten Froschaugenversuches Erwähnung getan, auf den ich weiter unten noch zurückkommen muss und der eine sehr empfindliche Reaktion auf Adrenalin darstellt. Meltzer und Clara M. Auer, später Ehrmann haben nämlich dargetan, dass bei Einbringung ganz verdünnter Adrenalinlösung in den Konjunktivalsack des Froschauges dessen Pupille deutlich erweitert wird. Und zwar liess sich dies sowohl bei dem in loco belassenen Auge, als auch beim herausgeschnittenen Bulbus feststellen. Hierbei sahen sie, dass sich im Gegensatz zu der Wirkung von Brenzkatechin, Resorcin die Pupille zunächst im Höhendurchmesser erweiterte, erst

dann allmählich auch im Längsdurchmesser. Eine Vergrösserung der beiden Durchmesser in bestimmtem Verhältnisse fand nicht statt.

Von den Nebennieren sagt Orth: »Die Nebennieren gehören sowohl in anatomischer und physiologischer, wie in pathologischer Beziehung zu den geheimnisvollsten Organen. In anatomischer Beziehung herrscht noch keine Klarheit darüber, ob man sie zu den echten epithelialen Drüsen stellen oder als ein den sogenannten Blutgefässdrüsen parablastisches Organ auffassen solle. Funktionell und anatomisch besteht ein enger Zusammenhang mit den Blutgefässdrüsen, deren Reichtum und Grösse, besonders der Venen von Anfang an aufgefallen ist. Ganz besonders wichtig, speziell für verschiedene Erkrankungen ist die chromogene Fähigkeit der Nebennierenzellen, die sich besonders in dem Auftreten gelbbrauner bis dunkelbrauner Pigmentkörnchen in der innersten Schicht der Rindensubstanz, der sogenannten Intermediärzone, zeigt. Der Umstand, dass diese Schicht bei den Negern besonders breit ist, scheint gleichfalls dafür zu sprechen, dass für die Erkrankungen, die mit einer Veränderung der Hautfarbe einhergehen, die Nebennieren nicht ganz ohne Bedeutung sind.

Wie bekannt, war es zuerst der englische Arzt Addison, der darauf hinwies, dass eine Krankheit, die mit einer bräunlichen Verfärbung der Haut (»Melasma suprarenale«), einer schweren allgemeinen Adynamie und Anämie einhergeht, meist mit einer Affektion der Nebennieren vergesellschaftet ist. Wenn es eine Anzahl von Fällen von Addison'scher Krankheit gibt, wo eine solche Affektion nicht gefunden wurde, so kann das einmal auf ungenauer Beobachtung beruhen — zu einer Zeit, wo die Mikroskopie noch arg im Dunkeln lag —, sodann aber auch darauf, dass der Verlust der spezifischen Zelltätigkeit, die wir hier wohl annehmen müssen, zwar vorhanden, aber mit den uns zur Zeit zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln nicht nachweisbar ist. Etwas anders liegt die Sache, wenn die in der Nebenniere vorhandenen Geschwulstknoten sekundärer Natur sind, also Neubildungen angehören, deren Zellen jene spezifische Tätigkeit nicht innewohnt.

Während wir nun auf den Zusammenhang zwischen der eigentümlichen Verfärbung der Haut, wie wir sie bei der Addison'schen Krankheit auftreten sehen, und einer Affektion der Nebennieren schon längst aufmerksam gemacht worden sind, hat es doch ziemlich lange gedauert, bis man daran dachte, die Nebennieren auch für die Entstehung der Melanome verantwortlich zu machen. In der Tat gibt es in der Literatur nur wenige Fälle, die in diesem Sinne verwertet worden sind.

In einer dieses Thema behandelnden Arbeit von Davidsohn wird über Beobachtungen von primärem Melanom der Nebennieren berichtet. Diesen daselbst angeführten 6 Fällen vermag ich nicht nur keinen neuen aus den inzwischen geschehenen Veröffentlichungen hinzuzufügen, sondern ich glaube sogar zeigen zu können, dass einige darunter doch nicht ganz einwandsfrei als hierher gehörig betrachtet werden dürfen.

Zunächst möchte ich also die einschlägigen Fälle, soweit sie mir in der Literatur zugänglich waren, noch einmal vom kritischen Standpunkte aus etwas näher beleuchten. Erst dann will ich meinerseits eine Beobachtung mitteilen, von der ich glaube, den sicheren Nachweis erbringen zu können, dass die Geschwulst von den Nebennieren ihren Ausgang genommen hat.

Den ersten jener 6 Fälle von Melanosarkom der Nebenniere, welcher von Orth erwähnt ist, beschreibt eine Dissertation von Döderlein.

Es handelt sich um einen 45-jährigen Taglöhner, Potator, der am 27. IX. 1856 in der medizinischen Klinik zu Erlangen wegen Hydrops ascites und der unteren Extremitäten aufgenommen wird. Patient war wegen des obigen Leidens schon einmal in Behandlung vor 15 Jahren und damals geheilt worden. Seit $^1/_2$ Jahr stellen sich dieselben Symptome wieder ein: Abmagerung, Kräfteschwund und seit 6 Wochen heftige, schneidende und reissende Schmerzen im Unterleib besonders in der rechten Seitengegend. Der Kranke ist bei seiner Aufnahme stark abgemagert. Hautfarbe nicht ikterisch, mehr fahlgelb. Unterleib trommelartig aufgetrieben. Untere Extremitäten beträchlich geschwollen.

Perkussorisch ist über der rechten Lunge unten von der Brustwarze leerer Schall nachweisbar, auch links Lungenschall nur bis zur Brustwarze nachweisbar. Herzstoss, Herztöne, Herzdämpfung normal. Von der rechten Brustwarze reicht der leere Schall bis zum unteren Rippenrand, unter dem die Leber weder durch Perkussion noch Palpation nachweisbar ist; in gleicher Breite geht der leere Schall in die Seitengegend und nach hinten bis an die Wirbelsäule; der linke Leberlappen reicht weit ins linke Hypochondrium ohne genau bestimmbare Grenzen. Auch in der linken Seitengegend ausgedehnter leerer Schall; die Milz unter dem Rippenrand nicht nachweisbar. 3 Querfinger unter dem Rippenrand abermals leerer Schall, während in den oberen Partien des Unterleibes tympanitischer Schall nachweisbar ist. Deutliche Fluktuation. Der ganze Unterleib empfindlich, in der rechten Seitengegend wird der Schmerz bei leichtem Druck und Perkussion als unerträglich angegeben.

Der Kranke ist sehr schwach. Am 29. IX. 4 Uhr abends tritt der Exitus letalis ein.

Sektionsprotokoll.

Aus dem Sektionsprotokoll seien folgende Daten als wichtig hervorgehoben.

An der Oberfläche der linken Grosshirnhemisphäre mehr nach hinten ein über haselnussgrosser, schwarzer, sehr weicher, von zartem Stroma durchzogener Knoten, dessen Umgebung keine Veränderung erkennen lässt. Gehirn sonst ohne wesentliche Veränderungen. Herz o. B. Die unteren Ränder beider Lungen

komprimiert, luftleer. In jeder Lunge zerstreut 6—8 bohnengrosse, schwarze, medullare Knoten; von der gleichen Masse sind die bis zur Walnussgrösse angeschwollenen Bronchialdrüsen infiltriert. Im Bauchfellsack mehrere Pfund einer dunkelgelben Flüssigkeit, das ganze Bauchfell teils dunkelgrau, teils ganz schwarz gefärbt, mit zahllosen erbsen- bis bohnengrossen, auch einzelnen Mannsfaustgrösse erreichenden, teils breit aufsitzenden, teils gestielten, melanotischen Knoten vom Aussehen des Markschwamms besetzt. Einer der grössten Knoten hängt gestielt am unteren Abschnittt der vorderen Bauchwand, die grösste Masse aber befindet sich im grossen Netz. Dieses, grösstenteils im linken Hypochondrium gelagert, ist durch leicht trennbare, gleichfalls schwarz pigmentierte Bindesubstanz mit Zwerchfell, Milz und unter sich zu einem fast faustgrossen aus Knoten verschiedenster Grösse bestehenden Klumpen verklebt. Doch lässt es sich bei leichtem Zug noch auseinander breiten. Die Leber von zahlreichen oberflächlichen und tiefsitzenden melanotischen Knoten durchsetzt. In der Tiefe des Parenchyms wuchert ein walnussgrosser Knoten in das Lumen eines grossen Zweiges der Art. hepatica hinein. Gland. coeliac. melanotisch entartet.

An der Oberfläche der linken Niere ragt ein haselnussgrosser durch die Rinde bis zu einer Pyramide dringender melanotischer Knoten empor.

Die zentrale Substanz der vergrösserten rechten Nebenniere ist durch Infiltration mit schwarzer, weicher, medullarer Substanz entartet. Rings um diese ist die gelbe Rinde deutlich erkennbar erhalten. Die linke Nebenniere zeigt dasselbe Verhalten, nur in geringerem Grade.

Nach den Angaben des ursprünglichen Beobachters Dittrich ist zwar die Hautfarbe braun gewesen, aber doch nicht wesentlich von der Farbe verschieden, wie man sie bei Feldarbeitern im Sommer gewöhnlich findet. Pigmentflecken an der Lippe waren nicht vorhanden.

Weder ist eine anamnestische Angabe darüber vorhanden, ob der Mann irgendwo einen Pigmentnävus besessen hat, noch findet sich eine Angabe, dass vielleicht im Auge ein Pigmentknoten vorhanden war — anscheinend sind die Augen garnicht untersucht worden. - Es scheint mir daher gewagt, diesen Fall ohne mikroskopische Untersuchung, die vielleicht eine Ähnlichkeit zwischen der Anordnung der Tumorzellen und dem Nebennierengewebe hätte dartun können, unter die hier erörterten einzureihen. Denn eigentlich würde dafür nur die Vergrösserung der Nebenniere durch Infiltration mit weicher markähnlicher Substanz von schwarzer Farbe ins Feld zu führen sein. Der zweite von Orth erwähnte Fall, der von Kussmaul in der Würzburger medizinischen Zeitung publiziert sein soll, ist mir leider nicht zugänglich gewesen, ebensowenig ein dritter in der Prager medizinischen Wochenschrift publizierter auf ein junges Mädchen bezüglicher Fall. Indessen hat sich Davidsohn, der die beiden Abhandlungen gelesen hat, mir gegenüber dahin ausgesprochen, dass über diese beiden nur so wenig mitgeteilt sei, dass sie auch seiner Ansicht nach durchaus nicht überzeugend zu wirken im Stande seien. Der vierte der von Davidsohn erwähnten Fälle sollte im

Leipziger pathol. Institut zur Obduktion gelangt sein. Bei ihm hat sich aber, wie Herr Prof. Marchand die Liebenswürdigkeit gehabt hat, Herrn Dr. Davidsohn zu erklären, noch nachträglich ein primärer Tumor im Auge gefunden, so dass dieser von vornherein völlig ausscheidet.

Die 2 Fälle, die somit noch übrig bleiben, zeichnen sich dadurch aus, dass bei ihnen auch eine genauere mikroskopische Untersuchung stattgefunden hat.

Bei dem ersten, von Schweikert veröffentlichten, über den übrigens auch noch an mehreren sonstigen Orten berichtet worden ist. handelt es sich um einen 52-jährigen Mann, der am 20. IV. 1906 in dem Kgl. Charitékrankenhause zu Berlin aufgenommen wurde zwecks Operation einer Hirngeschwulst, die in der Gegend der linken Zentralwindung anderwärts diagnostiziert worden war. Pat. hatte ein Trauma an der rechten Schulter erlitten, an das sich nach ein paar Monaten ein Schwächerwerden der Finger der rechten Hand und eine Lähmung des rechten Armes anschloss. Am 27. IV. 1906 erlitt er einen Jackson'schen Anfall.

Am 29. IV. 1906 wurde in Chloroformnarkose aus der motorischen Region der linken Hemisphäre ein ungefähr 5-Pfennigstück grosser, von der umgebenden Hirnsubstanz scharf abgesetzter, zylindrischer dunkelgrauroter Tumor entfernt. Nach anfänglicher Besserung verschlechterte sich der Zustand des Patienten und am 11. V. 1906 $6^1/_2$ Uhr a. m. trat der Exitus letalis ein.

Das von Davidsohn aufgenommene Sektionsprotokoll lautet im Auszuge folgendermassen:

Im rechten Gyrus postcentralis liegt in der Mitte der Konvexität, etwa 4 cm von der Mittelspalte entfernt, ein bohnengrosser, schwarzer, mit der Pia fest verwachsener und die Rinde durchsetzender Knoten. Die Konsistenz des Gehirns ist eine sehr derbe. Im Pons Varoli fanden sich nun zahlreiche kleine, schwarzrote punktförmige Herde, sowie ein hanfkorngrosser bräunlicher.

Ein Frontalschnitt zeigt, dass um die Operationsstelle herum das Gehirn bis in die Mitte des Centrum ovale hinein rötlich grau erweicht ist, sowie dass eine Menge weicher, bis haselnussgrosser schwärzlicher Knoten in der Gehirnrinde, dicht unter der Pia und mit ihr verwachsen, vorhanden sind.

Das retrobulbäre Fettgewebe, sowie das ganze Innere des Augapfels selber ist beiderseits ohne Veränderung.

Die rechte Nebenniere ist in einen weichen, schwappenden Tumor verwandelt, der den Umfang einer Feige besitzt und mit einem dicken, kastanienbraunen Brei gefüllt ist. An der Stelle des Ganglion coeliacum dextrum liegt eine Gruppe weisslicher, schiefrig umrandeter Knoten von Überhanfkorngrösse, die sich hart anfühlen, offenbar infolge streckenweiser Verkalkung.

Der linke Plexus coeliacus und die linke Nebenniere sind ohne Veränderung. Die retroperitonealen, zwischen den Nervenästen liegenden Lymphdrüsen sind leicht geschwollen und verhärtet.

Auch die verschiedensten anderen Organe weisen schwarze, derbe Knoten auf. So finden sich solche in der Milz, im oberen Ileumabschnittt, im Jejunum, Lungen und Lymphdrüsen. Die Bifurkation der Trachea nimmt eine hühnereigrosse, 6 cm lange, schwarz pigmentierte, knollige Geschwulst ein, unterbrochen teils von weisslichen Einlagerungen, teils einzelnen bräunlichen Massen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der einzelnen Geschwulstknoten zeigt sich, dass sie aus zahlreichen meist rundlichen Zellen bestehen, die besonders an der Peripherie deutlich die Struktur der Zona fascikulata der Nebennieren erkennen lassen. Die Zellen sind oft in 2 Reihen angeordnet ohne indessen ein grösseres Lumen zwischen sich erkennen zu lassen. Sie zeigen also eine bündelähnliche Anordnung, besonders deutlich in den jüngeren Stellen, die, weil schwächer pigmentiert, heller aussehen.

Auch die Affinität der Tumorzellen zu Sudan-Farbstoffen liess sich nachweisen. An diese Beobachtung knüpfen die oben erwähnten Untersuchungen Neubergs an über den Ursprung des Melanins. Eine biologische Wirkung des Geschwulstextraktes, auf die ich weiter unten noch zurückkommen werde, ist bei diesem Fall noch nicht dargetan worden, wohl aber bei dem nächsten von Davidsohn selbst beschriebenen Fall.

Aus der Krankengeschichte sei folgendes hervorgehoben:

Anamnese: Der 58-jährige bis dahin ganz gesunde Mann bekam im Sommer 1903 eine Geschwulst am rechten Oberschenkel, die keine sonderlichen Beschwerden verursachte. 4 Jahre später traten Brustschmerzen auf, besonders rechts und es zeigten sich zahlreiche Knoten in der Brust- und Bauchhaut; auch nahm die Sehkraft auf dem rechten Auge ab.

Status präsens: Rechtes Auge: Bulbus nach vorn gedrängt. Exophthalmus. Lider, Konjunktiva gerötet, Kornea von einer sulzigen mit Gefässen versehenen Membran bedeckt. Pupillarreflex erloschen. Spannung erhöht. Bewegung vermindert. Sehkraft erloschen. Linkes Auge zeigt normale Verhältnisse.

In der Haut des Rückens, der Brust und des Abdomens ebenso wie an den Extremitäten nimmt man viele derbe Knötchen von Erbsen- bis Walnussgrösse wahr. Nacken-, Hals- und Clavikulardrüsen rechts vergrössert, Axillardrüsen wenig, Inguinaldrüsen stark angeschwollen. Am rechten Oberschenkel dicht unter der Leistenbeuge ein höckeriger, derber Tumor von Kindskopfgrösse, der mit der Haut fest verwachen ist. Im Abdomen keine Resistenz zu fühlen. Der am rechten Oberschenkel exstirpierte Tumor erweist sich als ein kleinzelliges Sarkom mit zahlreichen fibrösen Stellen.

Verlauf: In der Folgezeit treten Kopfschmerzen auf, die zum Teil vom rechten Auge ausstrahlen, zum Teil von einem Knoten, der rechts hinten im Nacken sitzt und auf den N. occipitalalis drückt. In der Operationsnarbe treten neue Knoten auf, auch die Hautmetastasen nehmen zu. An beiden Vorderarmen bilden sich kleine, punktförmige Herde von tiefschwarzer Färbung, die Beugefalten der Finger sind auffallend stark pigmentiert. Eine während des Krankenlagers aufgetretene Fraktur konsolidiert sich nicht.

Am 6. III. 1908 tritt unter zunehmender Schwäche der Exitus letalis ein.

Von klinischer Seite wurde zwar hervorgehoben, dass die Symptome der Addisonschen Krankheit, besonders die Braunfärbung der Rachenschleimhaut ausgesprochen vorhanden gewesen seien, bei der Sektion konnte indessen nichts mehr davon nachgewiesen werden.

Sektionsprotokoll:

Aus dem Sektionsprotokoll sei hier ein kurzer Auszug wiedergegeben:

Die Haut ist überall, besonders stark auf Brust und Bauchwand, mit knolligen Knoten von violettschwarzer Farbe bedeckt, die Knoten sind von unversehrter Epidermis überzogen, schimmern durch diese hindurch und bilden bis 5 cm grosse rundliche Hervorwölbungen.

Das Gesicht ist frei von Knoten. Die Höchsten sitzen am Nacken rechts hinten und am Hals links vorn in Ringknorpelhöhe.

In der rechten Inguinalgegend eine alte Narbe. Über der rechten Schulter vorn ein erbsengrosser Naevus pigmentosus. Der herausgenommene Oberschenkelknochen zeigt in seiner proximalen Epiphyse einen kindskopfgrossen Tumor, die Muskulatur der Umgebung ist dunkelbraun und gallertig. Das frontal aufgesägte Femur zeigt am Collum oberhalb der Bruchstelle eine 10 cm breite, 6 cm hohe, 9 cm dicke Geschwulst, die eine rauchgraue Grundfarbe hat. Es lässt sich deutlich erkennen, wie das honigähnliche, gallertig transparente Gewebe der Markhöhle von den Geschwulstmassen mehr und mehr invadiert worden ist. Hinter dem Sternum bemerkt man eine schwarze, weiche Geschwulst von Kirschgrösse im Mediastinum anticum.

Herzbeutel oben und unten von schwärzlichen Geschwulstknoten bedeckt. Das Mediastinum anticum ist ebenfalls von Geschwulstknoten erfüllt, von denen der grösste 5 cm in der Länge, 3 cm in der Breite misst.

Sowohl die Vorderfläche des Herzens als auch die Muskulatur ist reichlich mit Geschwulsknoten durchsetzt. An der Gefässwand zwischen den Vorhöfen sitzt eine walnussgrosse Geschwulst, die in den rechten Ventrikelvorhof hineinragt. Pleura sowohl, wie die beiden Lungen zeigen bis apfelgrosse Knoten. Auf der Lungenschnittfläche kann man erkennen, dass die Knoten mit Vorliebe an den Ästen der Lungenarterien sitzen.

Die Halsorgane sind ohne Pigmentation; die Schiddrüse ist frei von Geschwulstknoten. Die Konvexität des Gehirns sowie die Medianspalte ist reich an schwarzen, bis erbsengrossen Flecken, die sich durch die Hirnrinde bis in die weisse Substanz ertrecken. Auch in den Seitenventrikeln, in den zentralen Ganglien und dem Kleinhirn finden sich mehrere solcher schwarzen Knoten.

Der rechte Augapfel ist durch einen walnussgrossen, retrobulbär sitzenden Tumor nach vorn gedrängt. Der Bulbus selbst ist frei von irgendwelcher Neubildung.

Das grosse Netz, die Milz, der Magen und die Gallenblase weisen in grosser Zahl Geschwulstknoten auf, während die Leber frei davon ist. Die Nebennieren sind beiderseits in unförmliche, rundliche, 8 cm breite, 4 cm dicke Knoten verwandelt, die auf Durchschnitten hin und wieder Reste der ursprünglichen Substanz erkennen lassen. Ihre Rinde zeigt eine blassrosa Färbung mit sehr spärlichen gelben opaken Einlagerungen. Die Gegend des Ganglion coeliacum ist beiderseits, besonders deutlich rechts, von überbohnengrossen Geschwulstknoten eingenommen.

Im Darm sind allein 84 Knoten gezählt worden, auch die Nieren, rechte Samenblase und die Mesenterialdrüsen sind reich an solchen.

Die mikroskopischen Präparate entsprachen den Erwartungen: Sowohl die der Zona fasciculata ähnlichen Schläuche fanden sich in den Geschwulstmetastasen häufig noch erkennbar vor, als auch die Sudanaffinität der Zellen konnte konstatiert werden.

Neben dem makroskopischen Verhalten der Nebennieren spricht in den beiden letzten Fällen der mikroskopische Befund der Metastasen, der häufig eine Ähnlichkeit der Anordnung der Zellen mit derjenigen der Zona fasciculata suprarenalis erkennen liess, sehr zu Gunsten der Nebennierentheorie, wie ich es einmal kurz nennen will. Bei dem letzten Falle konnte das überdies noch durch andere Versuche bestätigt werden.

Von Comessati ist zuerst eine Methode ausgearbeitet worden, mit Hilfe deren es ihm gelang, bei einer verdünnten Adrenalinlösung nach Zusatz von einigen Tropfen Sublimat eine intensiv rote Färbung darzustellen, die sich deutlich von ähnlichen Färbungen unterschied, wie sie nach Zusatz von Sublimat zu Brenzkatechin, Resorcin und Salicylsäure aufzutreten pflegt. Davidsohn fand nun bei einem Extrakt, das er sich aus Geschwulstknoten der verschiedensten Organe herstellte, nach Zusatz von Sublimat dieselbe intensiv rote Färbung.

In letzter Linie stellte er dann noch bei einem ähnlich hergestellten Extrakt den obenerwähnten Froschaugenversuch an, der auch positiv ausfiel. Die genauere Beschreibung desselben möchte ich, um Wiederholungen zu vermeiden, weiter unten im Anschluss an den von mir selbst beobachteten Fall folgen lassen.

Von den in der Literatur verzeichneten Fällen sind es also eigentlich nur die beiden zuletzt angeführten, die mit ziemlicher Sicherheit erkennen lassen, dass die Nebennieren der primäre Sitz der Melanose waren. Bei den anderen sind die Beweise hierfür doch weder so zahlreich noch überzeugend, dass man sie nur mit einem gewissen Vorbehalt als hierher gehörig betrachten kann; ganz abgesehen von dem Fall, bei dem sich noch nachträglich ein anderer primärer Herd gefunden hat.

Ich komme nun zu dem mir von Herrn Geheimrat Ponfik in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellten Fall.

Am 7. IV. 1910 wird die 50-jährige Marie N. in der kgl. Hautklinik zu Breslau aufgenommen.

Anamnese: Durch Befragen der Patientin, die in passiver Rückenlage völlig erschöpft und schwer besinnlich daliegt, sind keine anamnestischen Angaben zu gewinnen. Durch Erkundigung bei dem früher behandelnden Arzt wird festgestellt: Im Mai 1909 war Patientin wegen einer Phlegmone am rechten Oberschenkel, die wahrscheinlich von einem Melanosarkom des Unterschenkels der nämlichen Seite ihren Ausgang genommen hatte, ins israelitische Krankenhaus geschickt worden. Dieser schwarze Knoten soll vor 15 Jahren nach einem Stoss beim Radfahren am rechten inneren Knöchel aufgetreten sein. Später brach die Geschwulst auf und fing an zu nässen, heilte aber nach Gebrauch einer

Salbe ab. Dieser Tumor wurde am 2. VII. 1909 im israelitischen Krankenhause im Ätherrausch exstirpiert.

Bald nach der Entlassung der Patientin traten in der Haut der Hals- und Brustgegend bald da bald dort neue Knoten auf. Auf eine Anfrage im Krankenhause hin wurde der Patientin zum Abwarten geraten und sie demgemäss längere Zeit hindurch von einem Privatarzte behandelt.

Ein Muttermal soll bei der Patientin nicht vorhanden gewesen sein.

Status praesens: Abgemagerte, ganz entkräftete Frau in passiver Rückenlage; sie reagiert nur wenig auf Befragen und Anrufen. Beide Augen sind geschlossen. Die Gesichtszüge völlig erschlafft. Das Sprechen macht grosse Schwierigkeiten. Starke Atemnot. (Tumoren in den Hals- und Atemorganen?) Diffus über den Körper zerstreut finden sich walnussgrosse Tumoren in die Haut eingelagert. An ihnen lassen sich 2 Stadien unterscheiden:

I. Derbe, feste Tumoren ohne Veränderungen der Haut.

II. Schlaffe bläschenförmige Effloreszenzen mit blauschwarzer Verfärbung der Haut.

Am ausgedehntesten finden sich die Tumoren am rechten Oberschenkel, der Stelle des Operationsgebietes, zumal an dessen Aussenseite ist die Haut gleichsam mit Blaubeeren besät.

Die Untersuchung der inneren Organe, besonders der Lungen und der Halsorgane weist gleichfalls auf Metastasenbildung in diesen Organen hin.

Auch im rechten Auge, auf dem sich Sehstörungen besonderer Art finden, scheint es sich um Metastasenbildung zu handeln. Eine genauere Untersuchung kann wegen Erschöpfung der Patientin nicht vorgenommen werden.

Nahrungsaufnahme wird verweigert, nur hin und wieder kann etwas Flüssigkeit eingeflösst werden. Bald nach der Aufnahme klagt Patientin über heftige Schmerzen, die vorzugsweise die Brust zu betreffen scheinen. Nach Darreichung von Morphium verfällt sie in einen unruhigen von Schnarchen und Röcheln begleiteten Schlaf.

Ohne dass seit abends gegen 7 Uhr das Bewusstsein wiederkommt, tritt am 8. IV. morgens gegen 8 Uhr unter geringem Schweissausbruch der Exitus letalis ein. Die Temperatur, die bei der Aufnahme 37,6°, am Abend 37,7° betragen hatte, war kurz vor dem Exitus (ca. 1 Std.) auf 36,8° C. gesunken.

Als ein sehr bedeutsames Symptom sei noch erwähnt, dass bei der Patientin ausgesprochene Melanurie bestand. Die

Sektion,

die Herr Dr. Davidsohn im kgl. pathologischen Institut vornahm, ergab folgenden Befund:

Anatomische Diagnose: Zahlreiche Melanosarkome der Hautdecken und fast sämtlicher Eingeweide.

Stark abgemagerte weibliche Leiche mit zahllosen Knoten und Flecken in der Haut des ganzen Körpers. Am rechten Oberschenkel nehmen die schwarzgefärbten Stellen den grössten Raum ein. Auch der rechte Unterschenkel ist dicht mit schwarzen Knoten bedeckt. An der Aussenseite des rechten Oberschenkels ist eine schwarze geheilte Narbe. Rechte Mamma von schwarzen Knoten durchsetzt. Auf der linken Seite ist nur die Mamilla von einem solchen eingenommen.

Ein Durchschnitt durch die Haut des rechten Ober- und Unterschenkels zeigt, dass das subkutane Fettgewebe in seiner oberen Lage schwarz verfärbt ist. In der unteren Lage ist es von schwarzen Knoten durchsetzt, die sich bis in das Muskelgewebe hinein erstrecken.

Zwerchfellstand beiderseits IV. Rippe. In der rechten Pleurahöhle $1\,^1/_2$ l, in der linken $^1/_2$ l klarer gelber Flüssigkeit.

Herz: Kleiner als die Faust. Im Herzbeutel etwa 50 ccm einer klaren gelben Flüssigkeit. Das parietale Blatt des Herzbeutels ist aussen mit zahlreichen schwarzen Knoten bedeckt, innen ist es glatt. Klappen sind intakt. Muskulatur ist weich, braungelb verfärbt. Auch unter dem Endokard des linken Ventrikels und Vorhofes wenige schwarze Flecken.

Die linke Lunge ist durch wenige feste Stränge an der Spitze mit der Brustwand verwachsen. Unter dem serösen Überzuge der Facies diaphragmatica sieht man 2 kirschgrosse, schwarze Knoten im Lungengewebe.

Die rechte Lunge besteht nur aus 2 Lappen. Der untere Teil des Lobus inferior ist derb und luftleer, die Schnittfläche hier dunkelrot, glatt.

Zungengrund, weicher Gaumen und Tonsillen sind mit einem Kranze schwarzer Knoten von Haselnussgrösse besetzt, die sehr hart sind und eine höckerige Oberfläche tragen. Bei geschlossenem Rachenring liegen die Knoten an den identischen sich berührenden Stellen.

In der Bauchhöhle finden sich ca. 50 ccm einer klaren rotgelben Flüssigkeit. Das Peritoneum parietale zeigt wenige, ganz kleine schwarze Knoten.

Die Milz, welche 16 cm lang, 13 cm breit, 6 cm dick ist und 350 gr. wiegt, hat eine unförmige Gestalt angenommen und ist mit dem Zwerchfell verwachsen. Unter der glatten Kapsel drängen sich prall gespannte, schwarze Knoten entgegen, die beim Zerschneiden eine schwarze Flüssigkeit ausspritzen. Pulpa violett. Follikel deutlich weiss.

Leber durchweg anämisch, enthält am rechten Lappen hinten und unten wenige schwarze Knoten. Der Gallenabfluss ist frei. Die Gallenblase trägt im subserösen Gewebe des Halses einen schwarzen Knoten von Erbsengrösse. Eine andere daselbst befindliche Lymphdrüse ist noch grauweiss.

Das grosse Netz enthält am freien Rande einen haselnussgrossen Knoten, sowie zahlreiche kleinere und ganz feine, die das ganze Gewebe durchsetzen.

In die Schleimhaut des Magens sind etwa 6 flache, schwarze Geschwülste eingestreut, die eine scharfe Umrandung besitzen. Sie gehören der hinteren Wand an in der Nähe der kleinen Curvatur.

Die Lymphdrüsen an der kleinen Curvatur sind über walnussgross, prall gespannt und lassen beim Einschneiden einen schwarzbraunen Saft austreten.

Vom Pylorus ab ist auch der grösste Teil der Schleimhaut des Duodenums von umfänglichen, zugleich dicht aneinander liegenden Geschwülsten durchsetzt, die eine schwarze Verfärbung zeigen. Obwohl sie hier eine verhältnismässig weiche Konsistenz besitzen, sind sie doch überall von unversehrter Schleimhaut überzogen.

An Stelle der Nebennieren liegt beiderseits je eine kindskopfgrosse Geschwulst von 12 cm Länge, 10 cm Breite und 7 cm Dicke, die prall gespannt und violett-schwarz gefärbt ist. Die Nieren, die hierdurch eine Abdrängung nach unten hin erfahren haben, sind ebenfalls mit schwarzen prallen Knoten erfüllt.

Die an der Radix mesenterii gelegenen Drüsen und ebenso die des Mediastinum posticum erreichen Kleinapfelgrösse.

Im Cavum Douglasii posterius ist die Serosa frei von schwarzen Knoten, glatt und spiegelnd. Ganz in der Tiefe der Aussackung sieht man eine leichte Verdickung des Bauchfells und eine Rötung der dazwischen liegenden Serosapartien.

Harnblase mittelweit, Ureterenmündungen frei.

Uterus ist klein, ohne pathologischen Befund.

An Stelle der Ovarien liegt beiderseits eine cystische Geschwulst von 6 cm Durchmesser.

Für die mikroskopische Untersuchung wurden teils Gefrierschnitte, teils in Celloidin eingebettete Stücke benutzt; zur Färbung Hämatoxylin-Eosin, Hämalaun, van Gieson und Sudan verwandt.

Fast überall trat in den Metastasen die fascikuläre Anordnung der Zellen hervor. Es hatte den Anschein, als ob sie Säulen bildeten oder Schläuche, deren Lumen durch das Aneinanderrücken der Zellen aufgehoben sei, ähnlich wie man es in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde findet.

1. Niere: In der Niere bemerkt man zunächst bei schwacher Vergrösserung ausser einer geringen Hyperämie nichts besonderes. Bei stärkerer dagegen sieht man die Zellen speziell der Tubuli contorti mit Pigment beladen, und zwar ist es vornehmlich die dem Lumen abgewandte Partie der Zellen, die intensiver damit erfüllt ist. Vielleicht ist hier der Schluss nicht von der Hand zu weisen, dass das mit dem Saftstrom von einem Haupttumor hierher verschleppte Pigment durch die sekretorische Tätigkeit der Drüsenelemente zur Ausscheidung gelangt ist, eine Auffassung, mit der die Melanurie vollauf im Einklang stehen würde. Dagegen sind die Henle'schen Schleifen frei von Pigment. Innerhalb des Protoplasmas findet es sich sowohl in Form feinster Körnchen, wie auch in homogener Gestalt. Je weiter der Rinde zu, um so homogener erscheint der Farbstoff. Auch sind vereinzelte pigmentierte Zylinder zu erblicken. Während es an einer Stelle den Anschein hat, als ob von dem Hilus eines Malpighischen Körperchens her eine melanotische Wucherung gegen den Glomerulus hin vorgedrungen ist, ist an anderen ein ganzer Gefässknäuel bereits durch Tumormasse ersetzt. Zum Teil weisen die Kapselepithelien Degenerationserscheinungen auf. Es finden sich flockige Niederschläge von weisser Farbe. Vereinzelten Pigmentkörnchen begegnet man auch im interstitiellen Gewebe der Corticalis.

2. Nebennieren: Das Mark ist fast vollständig von tiefdunkelbrauner Tumormasse durchsetzt. Hier und da lassen sich in der Rinde die typischen Schichten der Nebenniere nachweisen: Zona reticularis, fasciculata, glomerulosa. In den Rindenpartien finden sich nur in der Zona reticularis vereinzelte Tumorzellen. An anderen Stellen ist die Geschwulst bereits bis an die Kapsel vorgedrungen. Im allgemeinen zeigt der Tumor die Tendenz, sich ziemlich scharf gegen die Umgebung abzusetzen. Das gilt aber nur in Bezug auf die Hauptmasse, daneben findet man bereits auch die Bindegewebszellen der allgemein verdickten Kapsel mit Pigment beladen, mit Vorliebe die um die grossen Gefässe herum. Die Teile der Rinde, die makroskopisch noch frei von Pigment erscheinen, gewähren bei hinreichend starker Vergrösserung den Eindruck, als wohne fast allen Zellen plötzlich die Tendenz inne, Pigment zu bilden, denn fast durchweg

sind sie mit ganz feinkörnigem Pigment beladen. Die Gefässe sind beinahe sämtlich erweitert.

3. Mamma: Sie hat das Aussehen wie es einer bereits im Climakterium stehenden Frau eigen ist: Reichhaltiges Bindegewebe, spärliche alveolo-tubulöse Drüsensubstanz. Daneben sieht man das Bindegewebe an einzelnen Stellen — mit Vorliebe um die Milchgänge herum — von dicht nebeneinander liegenden Zellen besetzt, die teils kubische, teils spindlige Form haben. Bald enthalten sie nur spärliche Pigmentkörnchen, bald sind sie vollständig damit ausgestopft; nur die Kernpartie ist fast stets frei von Pigment. Vermöge der die Drüsengänge dicht begleitenden Anordnung des Stromas gewinnt man fast überall das Bild von Zellzügen, die bei schwacher Vergrösserung den Eindruck machen, als handle es sich um Schläuche mit kleinem Lumen. An den Rändern der Knoten sieht man, wie sich Fortsätze schwärzlicher Tumorzellen zwischen die einzelnen Bindegewebsbündel vorschieben.

4. Herz: Von einer dicht unter dem Endokard gelegenen Metastase, die aus teils spindeligen, teils ovalen dicht pigmentierten Zellen besteht, sieht man sich vereinzelt Geschwulstzellen vorschieben, zum Teil in langen Schläuchen, um mit Vorliebe in den Zwischenräumen der einzelnen Muskelbündel sich auszubreiten.

5. Milz: Die Knoten in der Milz setzen sich verhältnismässig scharf gegen die Umgebung ab. Hier sind vorwiegend die im Zentrum der Geschwulst befindlichen Zellen intensiv braun, während die mehr nach der Peripherie zu gelegenen, weil mehr oder weniger fein granuliert, nicht so dunkel erscheinen. Daneben finden sich allerdings auch hier einige intensiver pigmentierte Zellen. Bei stärkerer Vergrösserung zeigen sich auch ausserhalb der Knoten sowohl die Trabekel wie auch die Pulpa reichlich mit fein gekörntem Pigment beladen, so freilich, dass auch hier die Kernpartie immer frei bleibt.

6. Darm: Eine Metastase in der Darmwand zeigt denselben Aufbau wie die früher beschriebenen. Während die Serosa vollständig von Melanommasse frei bleibt, breitet sich die Geschwulst hauptsächlich in der Muskularis aus. Jedoch greift sie auch auf die Schleimhaut über, sodass im Bereiche des Knotens die Krypten vollständig von melanotischem Gewebe ersetzt sind. Daneben kann man sehen, wie sich von der Geschwulst aus nach Art von Fühlern Stränge pigmentierter Zellen in die benachbarte Muskularis hinein erstrecken, dabei sorgfältig um die Gefässe herumziehend. Erst in weiteren Stadien sieht man, wie auch die Wand der letzteren allmählich ergriffen und das ganze Gefäss durch sie gleichsam komprimiert wird.

7. Magen: Auf einem Schnitt senkrecht durch die Magenwand breitet sich der Tumor in der Submukosa aus. Die Tumorzellen zeigen hier dieselbe Anordnung wie in den früheren Metastasen; man hat an einzelnen Stellen wieder den Eindruck, als handle es sich um Drüsenschläuche, deren Lumen durch das Aneinanderkleben der Wandungen verloren gegangen ist. Während die Muscularis mucosae und die Tunica propria der Mukosa fast frei von Pigment ist, ist die Submukosa, die der Tumor fast völlig vor sich hergeschoben hat, auch ausserhalb desselben förmlich übersät von teils rundlichen, teils ovalen, teils spindligen Zellen, die mit feingekörntem Pigment beladen sind. Die Kernpartie dieser vereinzelten weniger pigmentierten Zellen bleibt frei von Pigment.

8. Haut: Neben einzelnen sich ziemlich scharf absetzenden Knoten im Corium und Stratum subkutaneum findet man über das ganze Gewebe zerstreut sowohl tiefdunkle Tumorzellen, wie auch solche, die zum grössten Teil noch frei

von Pigment sind. Auch in den Knoten selbst sind nur die im Zentrum liegenden Zellen intensiver pigmentiert. An einer Stelle ist auch die Gefässwandung bereits stark in Mitleidenschaft gezogen, so zwar, dass die Tumorzellen schon die Intima ergriffen haben, indessen ohne dass schon von einem eigentlichen Einbruche in die Blutbahn gesprochen werden könnte. An einer anderen Stelle sieht man ein mit einem melanotischen Thrombus ausgestopftes Gefäss und in dessen Umgebung reichlich Pigment.

9. Lunge: Während die bisher beschriebenen Tumoren die Tendenz zeigten, ziemlich geschlossen das umgebende Gewebe vor sich herzudrängen, zeigt sich in der Lunge eine regellose Ausbreiterung der Neubildung. Überall findet man zwischen den Alveolen intensiv pigmentierte Tumorzellen, zum Teil die Alveolen mit diesen ausgestopft. Auch auf den Pleuraüberzug haben sie mehrfach übergegriffen.

10. Mesenterialdrüsen: An Stelle des lymphoiden Gewebes ist Tumorgewebe getreten, abgesehen von einem schmalen Saum, der an einer Stelle übrig geblieben ist. Jedoch erstreckt er sich über die Kapsel hinaus nicht in toto, sondern nur bei sorgfältigem Suchen stösst man in dem Kapselgewebe ebenso wie im umgebenden Fettgewebe auf Zellen von den verschiedensten Formen, die mit feingekörntem Pigment imprägniert sind.

Hat sich schon aus dem mikroskopischen Bilde der innige Zusammenhang zwischen dem Bau der einzelnen metastatischen Knoten und dem des Nebennierentumors ergeben, so gesellt sich uns als ein weiteres Moment der positive Ausfall des oben erwähnten Froschaugen-Experimentes, um uns die innere Zusammengehörigkeit der beiden Erscheinungen zu bestätigen.

Zu diesem Behufe war aus Geschwulstmasse ein Extrakt hergestellt und versucht worden, mit ihm eine dem Adrenalin der Nebennieren analoge Wirkung auf lebendes Gewebe auszuüben.

In unserem Falle wurden zu diesem Zwecke 50 gr. Substanz aus einer Femoraldrüse und einer Mesenterialdrüse mit 50 gr. Chloroform vermischt. Dieses Gemisch blieb 2 Tage stehen. Nachdem dann das Chloroform abgegossen und 50 gr. Salzsäure (1 : 25) hinzugefügt worden war, wurde dieses Gemisch mit Soda neutralisiert. Genau so wurden noch 10 gr. einer Mesenterialdrüse behandelt und zu obigem zugetan.

Vorversuch: 20 Tropfen einer 0,1% Adrenalinlösung werden mit 6 ccm destilliertem Wasser vermischt. In diese Lösung wird ein frisch herausgeschnittener Froschbulbus gelegt, das andere Auge bleibt zur Kontrolle in physiologischer Kochsalzlösung. Nach 4 Min. ist die Pupille des ersten von 3 mm Weite, die sie zu Anfang hatte, auf 5 mm erweitert, wie mit Hilfe eines Zirkels und Messbandes nachgewiesen werden konnte. Das in physiologische Kochsalzlösung gelegte ergibt nach 14 Min. noch keine Erweiterung, nach Einbringung in die obige Adrenalinlösung zeigt sich bereits nach 11 Min. eine solche von $1\,^1/_2$ mm.

I. Versuch: Ein Froschbulbus wird in den oben angegebenen Geschwulstextrakt gelegt; nach 30 Min. gibt sich noch keine Änderung der Pupille kund, ebensowenig ist eine solche bei dem in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrten Auge nachzuweisen.

II. Versuch: Am nächsten Tage wird ein Bulbus in die Adrenalinlösung gelegt, der andere in den Geschwulstextrakt. Während sich die Pupille des ersteren bereits nach 26 Min. von 3,3 bis 5,1 mm erweitert hat, ist bei letzterem Schrumpfung von 3,3 auf 3,1 mm eingetreten. Dieses Auge wird darauf in die Adrenalinlösung gebracht und zeigt noch eine geringe Erweiterungsfähigkeit der Pupille von 3,1 mm auf 4 mm.

Nachdem der Extrakt 2 Tage gestanden hat, wird der Versuch wiederholt.

III. Versuch: Bei dem in den Extrakt eingelegten Augapfel zeigt sich nach 16 Min. eine Erweiterung der Pupille von 3,5 mm auf 4,4 mm. Danach tritt eine Schrumpfung des Bulbus ein. Bei dem zur Kontrolle in physiologische Kochsalzlösung gebrachten hingegen tritt keine Änderung auf.

Wenngleich die bei einem so feinen Objekte vorgenommenen Messungen mit dem Zirkel ziemlich plump ausfallen müssen, so hielt ich es doch für angebracht, lieber eine Messung vorzunehmen, als mich nur auf mein Augenmass zu verlassen. Zugleich konnte eine deutliche Abrundung der Pupille wahrgenommen werden. Dass die Wirkung des Extraktes erst nach längeren Stehen auftrat, kann auf gewisse chemische Umsetzungen zu beziehen sein, die sich nachträglich in ihm vollzogen haben können. Bemerkenswert ist noch, dass Davidsohn bei seinen Untersuchungen ganz ähnliche Resultate gefunden hat. In jedem Falle können wir wohl den Ausfall des Froschaugenversuches als positiv bezeichnen.

Ferner wurde auch von Herrn Prof. Biberfeld, dem ich für seine bereitwillige Unterstützung bei der Herstellung des Extraktes zu besonderem Danke verpflichtet bin, mit einem aus 20 gr. gehackter Milz in ähnlicher Weise wie oben hergestellten Extrakt ein Blutdruckversuch beim Kaninchen gemacht, allein mit negativen Erfolge: Anstatt eines Steigens des Blutdruckes, wie es bei Adrenalin zu erwarten gewesen wäre, stellte sich nämlich ein Sinken desselben heraus.

Dieses Ergebnis ist wohl darauf zurückzuführen, dass entweder jene 20 gr. zu wenig von der darin vorausgesetzten blutdrucksteigenden Substanz enthielten, oder aber dass sie zu viel Salze enthielten, die

bekanntlich eine Herabsetzung des Blutdruckes bedingen. Ich möchte es aber für entschieden verfehlt halten, aus diesem negativ ausgefallenen Versuche nun sogleich schliessen zu wollen, dass in unserem Falle die Annahme irrig sei, wonach man die Nebennieren als den Ausgangspunkt des Melanoma universale zu betrachten habe.

Wenn wir nun zum Schlusse noch einmal alle wesentlichen Punkte kurz zusammenfassen, so finden wir, dass an sich gegen die Inanspruchnahme der Nebennieren für den Ursprung der Melanome nichts einzuwenden ist, zumal da der alte, durch Virchow aufgestellte Begriff von dem pigmenthaltigen Mutterboden der in Rede stehenden Geschwülste im Hinblicke auf verschiedene Untersuchungsergebnisse der Neuzeit als zu Recht bestehend anerkannt werden muss. Da in dem uns beschäftigenden Falle nicht nur die makroskopischen wie mikroskopischen Befunde, sondern auch das biologische Verhalten zu Gunsten jener genetischen Beziehung sprechen, dürfen wir die geschilderte Beobachtung wohl als ein weiteres Beispiel dafür auffassen, dass die Neubildung von den Nebennieren ausgegangen sei, — mindestens solange es nicht gelungen ist, für ein anderes Melanoma universale, bei dem ein sonstiger Primärtumor sicher festgestellt sein müsste, einen solchen Nachweis zu liefern.

Ich möchte diese Arbeit nicht abschliessen, ohne Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Ponfick, meinem hochverehrten Lehrer, für die freundliche Überlassung des Falles zu der Arbeit meinen innigsten Dank auszusprechen. Ebenso möchte ich dem derzeitigen ersten Assistenten am hiesigen pathologischen Institute, Herrn Dr. Davidsohn, herzlich danken für die liebenswürdige Unterstützung bei der Anstellung der Versuche.

Literatur.

Addison. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London 1855.
Brechet. Journal de la physiologie par Magendie 1821, T. I.
Borst. Geschwülste 1902.
Davidsohn. Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 44.
Derselbe. Das Melanom der Nebenniere. Deutsche pathol. Gesellschaft Leipzig, Bd. XIII, 1909.
Comessati. Deutsch. med. Wochenschrift 1909, XIII.
Döderlein. Zur Diagnose der Krebsgeschwülste im rechten Hypochondrium insbesondere der Niere und Nebenniere. I.-D. Erlangen, 1860.
Fergusson. The Lancet 1852, Vol. II.
Fabricius-Hildanus. Obs. et curat. chirurg. Cent. I, Obs. I.
Heusinger, C. F. Untersuchungen über die anormale Kohlen- und Pigmentbildung in dem menschlichen Körper. Eisenach 1823.
Haycock. The Veterinerian 1847, Vol. XX.
Iross, C. Über den Ursprung des Pigments in melanot. Tumoren. I.-D. München, 1894.
Lubarsch. Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Virch. Arch., Bd. 135, H. 2.
Laënnec. Bulletin de l'école de médecine de Paris 1806, Nr. II.
Müller, Joh. Über den feineren Bau der Geschwülste.
Neuberg. Virch. Arch., Bd. 192, S. 514.
Orth. Charité-Annalen, Bd. XXXII.
Derselbe. Lehrbuch der spec. path. Anatomie, Bd. II.
Ribbert. Das Melanosarkom. Zieglers Beiträge zur path. Anat. XXV, 1899.
Schweikert. I.-D. Berlin 1908. Ein Beitrag zur Kenntnis der melanotischen Geschwülste.
Schiele. Über Glykogen in normalen und pathol. geschichteten Epithelien. Diss. Bern 1880 und im Zentralblatt für med. Wissenschaften 1880.
Trousseau et Leblanc. Arch. génér. de med., 1828, T. XVI.
Virchow. Onkologie.

Lebenslauf.

Ich, Johannes Emil Walter Schmidt, evangelischen Bekenntnisses, wurde am 27. April 1885 als Sohn des Fischereibesitzers Heinrich Schmidt und seiner Gattin Marie, geb. Beutel, zu Schwedt a. O. geboren. Ich besuchte zunächst die Knabenbürgerschule meiner Vaterstadt und dann das Hohenzollern-Gymnasium daselbst, das ich Michaelis 1905 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Meinen medizinischen Studien widmete ich mich im W.-S. 1905/06 an der Universität Berlin, im S.-S. 1906 und im W.-S. 1906/07 an der Universität Greifswald. Hier genügte ich im S.-S. meiner Militärpflicht mit der Waffe. Im S.-S. 1907 und im W.-S. 1907/08 besuchte ich die Universität Rostock und bestand dort am 22. Februar 1908 das Tentamen physikum. Während meiner klinischen Semester studierte ich im Sommer 1908 und im Winter 1908/09 in München. Vom S.-S. 1909 studierte ich in Breslau, wo ich am 9. Dezember 1910 die ärztliche Staatsprüfung bestand.

DRUCK von CARL RITTER, G. m. b. H.
WIESBADEN.